

BEST AVAILABLE COPY

S2 2 PN=HU 204993

DIALOG(R) File 345:Inpadoc/Fam.& Legal Stat
(c) 2004 EPO. All rts. reserv.

17694995

Basic Patent (No,Kind,Date): NO 9001691 A0 19900417 <No. of Patents: 030>

**FREMGANGSMAATE TIL FREMSTILLING AV FRYSETOERKET PREPARAT INNEHOLDENDE ET
MEDIKAMENT.** (Norwegian)

Patent Assignee: SANKYO CO (JP)

Author (Inventor): SHIOKARI TAKASHI; HASHI KUNIO; KUSAI AKIRA

IPC: *A61K;

Language of Document: Norwegian

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applic No	Kind	Date	
AT 210427	E	20011215	EP 90304230	A	19900418	
AU 9053289	A1	19901025	AU 9053289	A	19900417	
AU 624494	B2	19920611	AU 9053289	A	19900417	
CA 2014714	AA	19901018	CA 2014714	A	19900417	
CA 2014714	C	20000718	CA 2014714	A	19900417	
DE 69033874	C0	20020124	DE 69033874	A	19900418	
DE 69033874	T2	20020829	DE 69033874	A	19900418	
DK 394050	T3	20020211	DK 9090304230	A	19900418	
EP 394050	A2	19901024	EP 90304230	A	19900418	
EP 394050	A3	19920610	EP 90304230	A	19900418	
EP 394050	B1	20011212	EP 90304230	A	19900418	
ES 2165839	T3	20020401	ES 90304230	EP	19900418	
FI 9001947	A0	19900418	FI 901947	A	19900418	
FI 104360	B1	20000114	FI 901947	A	19900418	
HK 1010685	A1	20020705	HK 98111517	A	19981023	
HU 9002472	A0	19900828	HU 902472	A	19900418	
HU T54885	A2	19910429	HU 902472	A	19900418	
HU 204993	B	19920330	HU 902472	A	19900418	
JP 3047115	A2	19910228	JP 90100132	A	19900416	
JP 95116022	B4	19951213	JP 90100132	A	19900416	
KR 9507908	B1	19950721	KR 905437	A	19900418	
NO 9001691	A	19901019	NO 901691	A	19900417	
NO 9001691	A0	19900417	NO 901691	A	19900417	(BASIC)
NO 180801	B	19970324	NO 901691	A	19900417	
NO 180801	C	19970702	NO 901691	A	19900417	
NZ 233344	A	19910528	NZ 233344	A	19900418	
PH 27522	A	19930818	PH 40390	A	19900418	
US 5044091	A	19910903	US 509967	A	19900416	
US 5044091	B1	19971230	US 509967	A	19900416	
ZA 9002909	A	19911224	ZA 902909	A	19900418	

Priority Data (No,Kind,Date):

JP 8998561 A 19890418
JP 89U98561 U 19890418
JP 8998561 A1 19890418
JP 90100132 A 19900416
US 509967 A 19900416

PO400217

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 993 B

(21) A bejelentés száma: 2472/90

(22) A bejelentés napja: 1990. 04. 18.

(30) Elsőbbségi adatok:
098 561/89 1989. 04. 18. JP(51) Int. CL⁵

A 61 K 9/14

F 26 B 5/06

(40) A közzététel napja: 1991. 04. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 03. 30. SZKV 92/03

(72) Feltalálók:

Ueda, Seigo, Tokió (JP)
Shiokari, Takashi, Tokió (JP)
Hashi, Kunio, Tokió (JP)
Kusai, Akira, Tokió (JP)

(73) Szabadalmaz:

Sankyo Co. Ltd., Tokió (JP)

(54) Eljárás fagyasztva-szártott gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás fagyasztva-szártott készítmények előállítására.

A találmány értelmében úgy járnak el, hogy egy első vizes folyadékot -10°C és -50°C közötti hőmérsékleten megfagyasztanak, a megfagyott első folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy második vizes folyadékot adnak és az utóbbit -10°C és -50°C között megfagyasztják, a megfagyott első és második folyadékhoz azok megolvasztása nélkül adott esetben egy harmadik vizes folyadékot adnak és az utóbbit

megfagyasztják, majd a megfagyott első, második és harmadik folyadékokat adott esetben együtt fagyasztva-szártásnak vetik alá, mimellett az első, második és harmadik folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy szuszpendálva. A többi folyadék vagy folyadékok összetételüket illetően állhatnak magából a tiszta oldószerből (általában vízből) vagy egy vagy több további anyagot tartalmazhatnak.

1

HU 204993 B

2

A találmány tárgya eljárás fagyaszttva-szártott gyógyszerkészítmények előállítására. Közlebből a találmány olyan új eljárásra vonatkozik, amellyel egy vagy több hatóanyagot tartalmazó, fagyaszttva-szártott (vagy „liofilizált”) készítmény állítható elő. A találmány szerinti eljárás lehetővé teszi a fagyaszttva-szártási módszer alkalmazását még olyan esetekben is, amelyeknél napjainkig a fagyaszttva-szártás nem volt alkalmazható, így például olyan gyógyhatású anyagok esetében, amelyeket fagyaszttva-szártani rendkívül nehéz volt egyetlen oldat formájában, vagy amelyek stabilitása csökkent abban az esetben, ha egyetlen oldatban kettő vagy több komponens került összekeverésre.

Szártott gyógyszerkészítmények előállítása fagyaszttva-szártás útján nagymértékben elterjedt számos gyógyszerkészítmény esetében, és kiterjedt kutatómunka folyt annak érdekében, hogy az ezzel a módszerrel együttjáró különböző problémákat megoldják. A gyógyszeriparban alkalmazható fagyaszttva-szártási módszerekről általános áttekintést ad Williams, N. A. és Polli, G. P. „The Lyophilization of Pharmaceuticals: A Literature Review” című cikke, amely megjelent a J. Parenteral Science and Technology, 38, 48-55 (1976) szakirodalmi helyen. Gyógyhatású anyagok fagyaszttva-szártására alkalmas módszereket vagy eljárásokat ismertettek továbbá a 68 412/1986 számú japán közrebocsátási iratban, a 211 257 számú európai közrebocsátási iratban, valamint a J. Parenteral Science and Technology, 42, 47-52 (1988) szakirodalmi helyen.

Ami a lényegét illeti, a fagyaszttva-szártás legalább az alábbi két lépésből áll:

1. A fagyaszttva-szártandó anyag – csaknem mindig vizes – oldatának vagy szuszpenziójának fagyaszttása; és

2. Az így megfagyott anyag hőmérsékletének emelése olyan mértékben, hogy a megfagyott oldószer (csaknem mindig jég) szublimáljon megolvadás nélkül.

A fagyaszttva-szártott készítmények gyakran kettő vagy több hatóanyag keverékei és más egyéb komponenseket, így például bázisanyagokat, stabilizálószereket vagy a tonicitás beállítására alkalmas szereket tartalmaznak a hatóanyagokon túlmenően. A fagyaszttás során azonban a rendszer eutektikus hőmérséklete az adalékanyagok jellegétől függően megváltozik, közelebből egy szerves anyag adagolása gyakran lényegesen csökkenti az eutektikus pontot. Ilyen vonatkozásban utalunk az Arimoto és munkatársai által a „Journal of The Research Society of Freezing and Drying”, 22, 48-55 (1976) szakirodalmi helyen ismertetettre. Ugyanezen a szerzők ugyanezen a szakirodalmi helyen utalnak arra, hogy ha egy hatóanyag vizes oldatának alacsony az eutektikus pontja, ez a pont tovább csökkenhet egyes esetekben adalékanyagok adagolásakor.

Általában egy fagyaszttva-szártott készítményt úgy lehet előállítani, hogy egy megfagyott készítményt az eutektikus pontjánál nem magasabb termelési hőmérsékleten fagyaszttva-szártanak, amikor jó megjelenésű fagyaszttva-szártott terméket kapnak (lásd Williams, N. A. és munkatársai korábban említett cikkét).

Azonban a fagyaszttva-szártott termék megjelenése kevésbé jó, sőt akár szirupos is lehet, ha a fagyaszttva-szártást az eutektikus pontnál magasabb hőmérsékleten hajtják végre, ami viszont lényegesen rontja az adott termék értékesíthetőségét. Ilyen vonatkozásban utalunk Koju Ito és munkatársai által a Farmashia, 5, 99 (1969) szakirodalmi helyen közöltetkre. A fagyaszttva-szártási sebesség növelése céljából azonban a gyakorlatban célszerű, hogy ha a szártási hőmérsékletet (és ezáltal a termelési hőmérsékletet) a lehető legmagasabbra választják meg. Ha azonban a megszártandó oldat többféle oldott komponenset tartalmaz (és ez csökkenti az eutektikus pontot), nem könnyű a szártási hőmérsékletet komolyabban megemlíteni. Így tehát egy alacsony eutektikus pontú hatóanyag fagyaszttva-szártását alacsony hőmérsékleten kell végezni, ami viszont azt jelenti, hogy az elsődleges szártási folyamatot hosszú időn át kell végezni, ami viszont hátrányosan befolyásolja a fagyaszttva-szártási eljárás gazdaságosságát.

A fagyaszttva-szártás sebességének növelésére számos különböző megoldást javasoltak. Így például a szártási sebesség jelentősen növelhető azáltal, hogy a fagyaszttott jégkristályok méretét növelik: fagyaszttás során bizonyos specifikus hőkezelést hajtanak végre (lásd például: 68 412/1986 számú japán közrebocsátási irat és J. Parenteral Science and Technology, 42, 47-52 [1988]). A fagyaszttva-szártás sebességének megemlézésére egy másik út az, hogy a nedvesség elpárolgatására rendelkezésre álló fajlagos felületet növelik. Egy gyógyhatású anyag esetében, amelynek a fagyaszttva-szártást rendszerint abban a fiolában hajtják végre, amelyben a gyógyhatású anyagot el kívánják adni (megnövelt sterilizációs céljából), ez azáltal érhető el, hogy a fagyaszttást a fiola falának felületén végzik, és pedig úgy, hogy a fagyaszttva-szártandó folyadékot tartalmazó fiolát horizontálisan tartják a fajlagos felület növelése céljából, vagy pedig számos ismert módszer valamelyikét alkalmazzzák, így például egy automatikus héjazástó modellt (Virtis) alkalmaznak; a fiola falfelületén hajtják végre a fagyaszttást úgy, hogy a fiolát közben nagy sebességű forgásnak teszik ki, azaz például egy centrífugális fagyaszttva-szártó berendezést alkalmaznak (például az Edwards cég által gyártott EF6 berendezést); vagy pedig fagyaszttást és szártást végeznek szemesek előállítására céljából úgy, hogy a fagyaszttva-szártandó vizes oldatot cseppenként hozzáadják egy nagyon hideg fagyaszttó folyadékhoz (például egy fluor-szénhidrogénhez) vagy cseppfolyós nitrogénhez, miként ezt például a 29 513/1987 számú japán közrebocsátási iratban ismertetik.

Bár az ismertetett módszerekkel elérhető alacsony hőmérsékletű szártás, a szártott termékek külső megjelenése gyakran egyáltalán nem jó vagy részben sziruposított szártott terméket lehet előállítani. A „sziruposított” kifejezéssel illetett termék alatt olyan terméket értünk, amelyben kis mennyiségű víz marad vissza, így annak legalábbis egy része emlékeztet egy szirupra vagy egy gyantára.

A fagyaszttva-szártással gyakran együttjáró másik probléma az, hogy bizonyos hatóanyagok nem stabilak

1

HU 204 993 B

2

abban a pH-tartományban, amelyben beadhatók az élő szervezetbe, ugyanakkor stabilak savas vagy lúgos oldatokban. Ezeket a hatóanyagokat savas vagy lúgos állapotban kell gyógyászati készítményekké alakítani, és aztán semlegesé kell tenni a beadás pillanatában. E célból a végső felhasználónak olyan készítményeket bocsátanak rendelkezésre, amely az élő szervezetbe való beadás céljának megfelelő pH-értéket biztosító mennyiségben lúgot vagy bázist tartalmazó vizes oldattal együtt tartalmazza azt a fagyasztva-szártott készítményt, amely feloldva olyan pH-értéket biztosít, mely kívül van azon a tartományon, amelyben élő szervezetbe biztonságosan, illetve kellemetlen mellékhatástól mentesen be lehetne adagolni. Az ilyen kombinált készítményekre példaképpen megemlíthetjük a következőket: S-adenozil-L-metionin-szulfát-tozilátot tartalmazó készítménnyel kombinációban nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot is tartalmazó készítmény (lásd a későbbiekben a 2. példát) és fagyasztva-szártott terméként carboquone vegülettel együtt nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot tartalmazó készítmény. Egy ilyen kiegészítő savat vagy lúgot tartalmazó oldat előállítása azonban hátrányos módon növeli a termelési költségeket, és a teljes készítmény térfogatának növelése megnöveli a szükséges tárolási teret, ami hátrányos mind a gyógyszerforgalmazóknak, mind a gyógyszer felhasználóknak. A technika állásából e hátrány megoldására egyetlen ismert módszer abban állt, hogy a fagyasztva-szártási módszert elhagyták, és a hatóanyagot, illetve a neutralizáló szert porok formájában kis adagokban külön-külön fiolákban vagy más tároló edényekben helyezték el. Az ilyen por alakú, osztott készítményeknek számos hátránya van a fagyasztva-szártott készítményekkel összehasonlítva. Így például (1) nehéz kis mennyiségeket pontosan és reprodukálható módon kimérni; (2) szennyeződés következhet be; (3) a stabilitás csökkenhet a különböző komponensek közötti érintkezési felület növekedésével, minthogy ezek por alakú állapotban kerülnek összekeverésre; és (4) rendkívül nehéz erősen higroszkópos porokat adagolni. A fentiekben elmondottakból látható, hogy a fagyasztva-szártott készítmények szártási idejét célszerű csökkenteni a termelési költségek csökkentése, kiváló minőségű termékek előállítása és a fagyasztva-szártott termék megjelenésének megjavítása céljából.

Ugyanakkor azon hatóanyagok esetében, amelyek instabillá válnak a készítmény egy vagy több más komponensével bekövetkező kölcsönhatás következtében, a jelenleg alkalmazható módszer megosztott készítmények előállítása, azonban a por alakú megosztott készítmények korábban taglalt problémáira tekintettel a fagyasztva-szártott készítmények előnyösebbek lennének. Különböző megoldandók a fentiekben felvetett problémák olyan gyógyászati készítmények tömeges termelése esetén, amelyeknél steril körülményekre van szükség.

Felismertük, hogy új és javított fagyasztva-szártási eljárásról jutunk, ha a fagyasztva-szártást a következőkben ismertetett módon hajtjuk végre, mert így a technika állása szerint ismert módszerek összes hátránya megszűnik.

A találmány értelmében tehát úgy járunk el, hogy először egy első folyadékot megfagyasztunk, ehhez a megfagyasztott első folyadékhoz egy második folyadékot adunk és azon megfagyasztjuk, majd a megfagyasztott első és második folyadékot együtt vetjük fagyasztva-szártásnak alá, melynek során az első és második folyadékok közül legalább az egyik tartalmaz gyógyhatású anyagot vagy készítményt benne oldva vagy szuszpendálva.

A találmány szerinti eljárás megvalósítása során felhasználható gyógyhatású vegyület vagy készítmény jellegét illetően nincs semmiféle megkötés, így a találmány szerinti eljárás elvileg felhasználható bármely terápiásan alkalmazható vagy más módon fiziológiailag aktív vegyület esetében, beleértve a legkülönbözőbb gyógyászati hatóanyagokat (így például antibiotikumokat, fájdalomcsillapítókat, gyulladásgátlókat, rákellenes hatóanyagokat és sokféle egyéb hatóanyagot) vagy a vitaminokat. Ezeket csupán példaképpen említettük, és így a találmány szerinti eljárás megvalósítható bármely más gyógyhatású anyaggal és készítménnyel.

Felismertük tehát, hogy az egyes fagyasztva-szártási oldat-rendszerek fagyasztva-szártási sebessége lényegesen megnövelhető azáltal, hogy az oldott komponenseket több önálló oldat formájában fagyasztjuk meg. Még közelebbről felismertük tehát, hogy ha megfagyott oldatok vagy különböző rétegekben más folyadékok pluralitását vetjük alá fagyasztva-szártásnak, akkor a fagyasztva-szártási hőmérséklet magasabbra állítható be, mint amikor az összes komponens egyetlen oldatban van, miként természetesen a szártási sebesség növelhető. Különböző komponensek keverékeinek alkalmazása esetén további előnyként jelentkeznek, hogy ezek feldolgozhatók fagyasztva-szártott készítményekké úgy, hogy egy vagy több komponenset külön-külön fagyasztott rétegbe juttatunk, miként nincs szükség olyan készítmények előállítására, amelyekben ezek a komponensek egymástól szeparálva vannak. Ráadásul a találmány szerinti eljárással lehetővé válik a hagyományos eljárásokkal előállítható gyógyászati készítményeknél stabilabb gyógyászati készítmények előállítása: ha ugyanis egy hatóanyag stabilitása 90%-os vagy kisebb 40 °C-on 6 hónapon át, akkor a legtöbb esetben egy ilyen vegyület a gyakorlati nem alkalmazható. A találmány szerinti eljárással azonban az általunk vizsgált esetekben lehetővé válik olyan hatóanyagok kombinációjának megnövelt stabilitást biztosítani, amelyek egyébként az említett stabilitási feltételt nem elégtük ki, vagyis az ilyen hatóanyagokkal is a gyakorlati felhasználás céljának megfelelő stabilitás érhető el.

A találmány szerinti eljárás gyakorlati végrehajtása során különböző folyadékokból legfeljebb három fagyasztott réteget alkalmazunk. Így például ha a termék két komponenset tartalmaz, akkor lehet két réteg (ebben az esetben mindegyik réteg egy-egy komponenset tartalmaz) vagy három réteg (ebben az esetben mindegyik komponens egy-egy különálló rétegben van és a harmadik réteg lehet például tiszta víz a fagyasztva-szártási eljárás sebességének növelése céljából). Ha a termék három komponenset tartalmaz, akkor lehet két

1

HU 204 993 B

2

réteg (mind a három komponens az egyik rétegben és tiszta víz a másikban) vagy három réteg (mindegyik komponens egy-egy különálló rétegben vagy két komponens az egyik rétegben, a harmadik egy másikban és tiszta víz a harmadikban).

A találmány szerinti fagyasztva-szártási eljárás rendszerint olyan tartályban hajtjuk végre, amely egyszerűség szempontjából rendszerint és előnyösen ugyanaz a tartály, melyben az anyagot forgalmazni kívánjuk, azaz például normál körülmények között egy fiola vagy hasonló gyógyászati tartály. Azonban a tartály jellegének a találmány szempontjából nincs jelentősége, és a tartályt megválaszthatjuk a hagyományos fagyasztva-szártási eljárásoknál is figyelembe vett gyakorlati szempontok alapján.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös megvalósítási módja értelmében a fagyasztást úgy hajtjuk végre, hogy a fagyasztva-szártáshoz felhasználni kívánt tartályba, így például fiolába megfelelő mennyiségben egy első folyadékot adagolunk és azt megfagyasztjuk bármely e célra alkalmas módszerrel, így például egy hűtőberendezésben vagy fagyasztva-szártó berendezésben vagy bemártva a tartályt egy hűtőközegbe, így például acetón és szárazjég keverékbe vagy folyékony nitrogénbe. Az első folyadék megfagyasztásánál alkalmazott hőmérsékletet úgy választjuk meg, hogy az első réteget alkotó megfagyott folyadék ne olvadjon meg és ne keveredjen a második folyadékkal, amikor az utóbbit adagoljuk. Általában előnyösen -10°C és -50°C közötti hőmérsékletet alkalmazunk, azonban alacsonyabb hőmérsékleteken is dolgozhatunk, ha az nem káros a hatóanyagra. A hőmérséklet különösen előnyösen -30°C és -50°C közötti, a leginkább előnyösen -40°C körüli.

A második réteg adagolása után ezt is megfagyasztjuk bármely ismert módszerrel, például az előzőekben az első réteg megfagyasztására ismertetett módszerek bármelyikével vagy bármely más, szokásos fagyasztva-szártási technológiáknál alkalmazott módszerrel.

Ha három fagyasztott réteget kívánunk kialakítani, akkor az ezután sorra kerülő folyadékokat az előzőekben ismertetett módszerekhez hasonló módon adagoljuk és fagyasztjuk meg, mindig biztosítva azt, hogy az előzetesen megfagyasztott folyadék vagy folyadékok ne vagy nem jelentős mértékben olvadjanak meg.

Ha két rétegről van szó, akkor nincs szükség bármely fagyasztási módszer vagy hőmérséklet alkalmazására a második rétegnél, és egyszerűen lehetséges bármely olyan módszer és hőmérséklet alkalmazása, amelyeket hagyományosan hasznosítanak a fagyasztva-szártásnál. Ugyanez érvényes a rétegek közül az utolsóra, abban az esetben, ha három réteget alkalmazunk.

Ugyancsak nincs semmiféle megkötés mindegyik réteg esetében a felhasználandó és megfagyasztandó folyadék mennyiségére, ez a mennyiség nyilvánvaló módon függeni fog a felhasználni kívánt gyógyhatású anyag vagy más komponens mennyiségétől, illetve ezek koncentrációjától a megfelelő oldatokban. A gyakorlatban azonban a szártáshoz szükséges időre (amely a felhasználandó tartály, például fiola fenekének felületétől is függeni fog) tekintettel a fagyasztandó rétegek összvastagsá-

ga előnyösen 40 mm vagy kisebb. Így tehát minden egyes réteg maximális vastagságát előnyösen úgy választjuk meg, hogy az összvastagság ne haladja meg a 40 mm-t. A minimális vastagság másrészt függeni fog a felhasználandó anyag mennyiségétől, az utóbbi koncentrációjától az oldatban és azoktól a gyakorlati nehézségektől, amelyek kis folyadékmennyiségek pontos adagolásánál jelentkeznek. Általában előnyösnek tartjuk, ha mindegyik réteg minimális vastagsága 1 mm és előnyösen nem több, mint 2 mm.

Ha több mint egyféle folyadékot fagyasztunk meg laminált fagyasztott szerkezet kialakítása céljából, akkor nem lehet általános vezérelvet megadni arra a legjobb sorrendre, amelyben a folyadékokat adagolni célszerű. Ha a gyakorlatban megfigyeljük, hogy az adagolási sorrend egy konkrét esetben olyan tényezőkre hat, mint például a termék minősége vagy a szártási sebesség, akkor kívánatos az adagolási sorrendet megváltoztatni, ez azonban az átlagos tudású szakember rutinmunkájának részét alkothatja.

Miután az összes szükséges folyadékot beadagoltuk, a megfagyasztott folyadékokat tartalmazó tartályt fagyasztva-szártó berendezésbe helyezzük. A fagyasztva-szártás körülményei azonosak a hagyományos fagyasztva-szártási eljárásoknál alkalmazott körülményekkel, és a találmány szerinti eljárás vonatkozásában nincs semmiféle konkrét megkötés ezért.

Nincs arra szükség, hogy a találmány értelmében megfagyasztott összes folyadék oldat legyen, és egy vagy több (de nem az összes) tiszta oldószer (általában és előnyösen víz) lehet. Ha oldott komponens egyáltalán nem tartalmazó tiszta vizet fagyasztunk meg rétegek képzés céljából, és ezután adagoljuk hozzá a kívánt komponenset tartalmazó oldatot, majd megfagyasztjuk és szártjuk, akkor meglepő módon a szártási sebesség ilyenkor növelhető meg leginkább.

Oldószerként használhatunk egy szerves oldószert is. Egy szerves oldószer használata különösen előnyös, ha a fagyasztva-szártás ideje alatt az alkalmazott hatóanyag kristályosítása kívánatos. Bármely, a hatóanyagra káros hatást ki nem fejtő oldószert használhatunk, ha a hatóanyag képes ebben az oldószerben a fagyasztva-szártás során kristályosodni. Példaképpen megemlíthetjük az alkoholokat, ketonokat vagy a nitrileket. Az alkalmazott szerves oldószer koncentrációja nem lényeges, de kisebb kell legyen annál a koncentrációnál, amelyet akkor használunk, ha az oldószert csak vízzel keverünk és a keveréket fagyasztva-szártjuk.

A primer és a szekunder szártási lépéseket követően a fagyasztva-szártott termék egyértelműen mutatja kettő vagy több elkülönült réteg jelenlétét.

Általában elmondható, hogy a találmány szerinti eljárással előállított fagyasztva-szártott termékek megjelenése jó.

A találmány szerinti eljárást a következő példákkal kívánjuk közelebbről megvilágítani.

1. példa

Csak nehezen szártható hatóanyagot tartalmazó fagyasztva-szártott gyógyszerkészítmény előállítás

I

HU 204 993 B

2

-36 °C nagyságú eutektikus ponttal bíró N-benzoil-beta-alanint (egy segédanyag) 10 vegyes%-os koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 5 ml-t bemérünk 20 ml térfogatú fiolába, majd fagyaszítókamrában -40 °C-on 60 percen át fagyaszítjuk alsó réteg kialakítása céljából. Ettől függetlenül (5R,6S,8R)-2-[(3S)-1-acetimidóil-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1-hidroxietil)-2-karba-penem-3-karbonsavat (antibiotikus hatású anyag) 10 vegyes%-os koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 5 ml-t 5 °C-ra lehűtünk, majd az így lehűtött oldatot hozzáadjuk az N-benzoil-beta-alanin előzőekben ismertetett módon elkészített fagyaszított rétegéhez. Rögtön ezután a fiolát fagyaszítva-száritó berendezésbe helyezzük el, majd újrafagyaszítjuk megfelelően -40 °C-on 60 percen át ahhoz, hogy kétrétegű fagyaszított terméket kapjunk. A hőmérsékletet ezután 3 óra leforgása alatt 10 °C-ra emeljük, és a primer szárítást 10 °C-on 24 órán át végezzük. Ezt követően a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 50 °C-ra emeljük, és a szekunder szárítást 50 °C-on 10 órán át végezzük. A kapott fagyaszítva-száritott készítmény jó megjelenésű.

Ugyanakkor kontrollként N-benzoil-beta-alanin 10 vegyes%-os vizes oldatából 5 ml-t és (5R,6S,8R)-2-[(3S)-1-acetimidóil-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1-hidroxietil)-2-karba-penem-3-karbonsav 10 vegyes%-os vizes oldatából 5 ml-t összeöntünk, majd az így kapott 10 ml térfogatú elegyet 20 ml térfogatú fiolába töltjük. A keveréket ezután fagyaszítva-száritó berendezésben -40 °C-on 60 percen át fagyaszítjuk, majd a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 10 °C-ra emeljük, és a primer szárítást 10 °C-on végezzük. A szárítás teljessé tételéhez azonban 64 órát van szükség. Ezt követően a hőmérsékletet 3 óra leforgása alatt 50 °C-ra emeljük, majd 10 órán át ezen a hőmérsékleten szekunder szárítást végzünk. Így sem lehetséges azonban jó külső fagyaszítva-száritott termék előállítása.

Ezeket a készítményeket és por alakú megosztott terméket (amelyet a két komponens egyszerű keverése útján készítettünk el) összehasonlító kiértékelésnek vetünk alá. A kapott eredményeket az 1. táblázatban adjuk meg.

1. táblázat

	Fagyaszítva-száritás		Stabilitás (hatóanyag maradvány % -ban 40 °C-on 6 hónapon át végzett hőkezelés után)
	Száritás idő	A száritott termék külleme	
kétrétegű fagyaszítva-száritott termék	40 óra	jó	97%
Keverés után fagyaszítva-száritott termék (kontroll)	80 óra	szirupszerű a felületen	93%
Porszerű megosztott termék (kontroll)	-	-	88%

Miként az 1. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű termék esetében a fagyaszítva-száritáshoz szükséges idő, a megszáritott termék külleme és az időbeli stabilitás (a hatóanyag visszamaradt százalékos mennyisége) lényegesen jobb, mint a keverési eljárással kapott termék (kontroll) megfelelő értékei. Ugyanakkor a találmány szerinti eljárással előállított termék időbeli stabilitása is lényegesen jobb, mint a porszerű megosztott terméké (kontroll).

2. példa

Keverékben gyenge stabilitást mutató hatóanyagot tartalmazó készítmény előállítása.

30 ml térfogatú fiolába betöltünk S-adenozil-L-metionin-szulfát-tozilát (ez a hatóanyag, amelynek trivialis és a következőkben használt neve „ademethionine”, és amelynek az eutektikus pontja -35 °C) 30 vegyes%-os vizes oldatából 10 ml-t, majd fagyaszítókamrában -40 °C-on 60 percen át fagyaszítást végzünk alsó réteg kialakítása céljából. Egyidejűleg külön 10 ml 0,18 mólus vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot 5 °C-ra lehűtünk, majd hozzáadjuk az ademethionine megfagyott rétegéhez, és ezután azonnal a fagyaszítókamrában -40 °C-on 60 percen át fagyaszítást végzünk kétrétegű fagyaszított termék előállítás céljából. A fiolát ezután fagyaszítva-száritó berendezésbe helyezzük el, majd 10 °C-on 48 órán át primer szárítást és 40 °C-on 10 órán át szekunder szárítást végzünk. Az így kapott fagyaszítva-száritott termék jó megjelenésű.

Másrészt kontrollként az ademethionine 30 vegyes%-os vizes oldatából 10 ml-t és 10 ml 0,18 mólus vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot kombinálunk egymással, majd az így kapott 20 ml folyadékot 30 ml-es fiolába töltjük és -40 °C-on fagyaszítva-száritó berendezésben fagyaszítást végzünk, ezt követően pedig az előzőekben ismertetett körülmények között szárítást. A kapott eredményeket a 2. táblázatban adjuk meg.

2. táblázat

	Kétrétegű fagyaszítva-száritott termék	Keverés után fagyaszítva-száritott termék (kontroll)
A felhasznált folyadék pH-értéke	felső fázis 8,6 alsó fázis 0,7	4,0
Száritott termék-ből készült oldat pH-értéke	4,0	4,0
Fagyaszítva-száritáshoz szükséges idő	60 óra	60 óra
Száritott termék külleme	jó	gyenge
Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	98%	5%

1

HU 204 993 B

2

Miként a 2. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű termék külleme és időbeli stabilitása (a hatóanyag visszamaradt százalékos mennyisége) lényegesen jobb, mint a keverés utáni fagyaszttva-szártással előállított kontrolltermék megfelelő értékei.

3. példa

Nátrium-só formájában gyenge stabilitású hatóanyagot tartalmazó termék előállítása

10 ml térfogatú fiolába betöltünk L-aszkorbinsav 10 vegyes%-os vizes oldatából 2 ml-t, majd -40 °C-on 60 percen át fagyaszttókamrában fagyaszttást végzünk alsó réteg kialakítása céljából. Egyidejűleg külön 2 ml 4,8 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot 5 °C-ra lehűtünk, majd a hideg oldatot hozzáadjuk az aszkorbinsav-oldat megfagyott rétegéhez és -40 °C-on fagyaszttást végzünk fagyaszttva-szártás berendezésben kemény rétegű fagyaszttott terméket kapva. A fiolát ezután 10 °C-on 24 órán át primer szárításnak, majd 40 °C-on 5 órán át szekunder szárításnak vetjük alá. Ennek eredményeképpen jó küllemű fagyaszttva-szártott terméket kapunk.

Ugyanakkor kontrollként 2 ml 10 vegyes%-os vizes L-aszkorbinsav-oldatot és 2 ml 4,8 vegyes%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot kombinálunk, majd a kapott 4 ml folyadékot 10 ml térfogatú fiolába töltjük, fagyaszttva-szártás berendezésben -40 °C-on fagyaszttást végzünk, és ezt követően az előző bekezdésben ismertetett módon szárítást hajtunk végre.

Az így kapott készítményeket és egyszerűen nátrium-aszkorbátot tartalmazó porszerű megosztott terméket összehasonlító kiértékelésnek vetjük alá. Az egyes termékeket a következőképpen azonosítjuk:

- a 1. termék a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű fagyaszttva-szártott termék;
- a 2. termék a keveréssel kapott oldat fagyaszttva-szártása útján kapott termék (kontroll); és
- a 3. termék nátrium-aszkorbátot tartalmazó porszerű megosztott termék (kontroll).

3. táblázat

Termék	1	2	3
A felhasznált folyadék pH-értéke	felső fázis 9,8 alsó fázis 3,6	7,5	-
Szártott termékkel készült oldat pH-értéke	7,5	7,5	7,5
Fagyaszttva-szártáshoz szükséges idő	30 óra	30 óra	-
Szártott termék külleme	jó	enyhén elszíneződött, sárga	jó

Termék	1	2	3
Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	98%	90%	88%
40 °C-on 6 hónapra át való hőkezelés utáni küllem	jó	elszíneződött, sárga	elszíneződött, sárga

Miként a 3. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, kétrétegű fagyaszttva-szártott terméknek mind a külleme, mind az időbeli stabilitása (a hatóanyag külleme és visszamaradt %-os mennyisége) lényegesen jobb, mint a megfelelő keverékből fagyaszttva-szártással kapott termék (kontroll) megfelelő értékei. Ugyanakkor a találmány szerinti termék ugyanezen paraméterei lényegesen jobbak, mint a kontrollként vizsgált porszerű megosztott termék megfelelő értékei. A nátrium-aszkorbátot önmagában ismert módon gyenge a stabilitása.

4. példa

Háromrétegű termékek előállítása

Ebben a példában úgynevezett multivitamin-készítményt állítunk elő, amely olyan vitaminokat tartalmaz, melyeket normál körülmények között egymással összekeverhetetlennek tartanak, amelyek azonban a találmány szerinti eljárással előállított, többrétegű termékben egymással összekeverhetők.

Ezek közül a rétegek közül az első a 4. táblázatban látható 1. oldatból képezzük. Közelebbről retinol-palmitát, kolekalciferol, tokoferol-acetát és menadrenon előre meghatározott mennyiségekhez a Nikko Chemicals Co. Ltd. japán cég által „HCO-60” márkánév alatt forgalmazott nemionos felületaktív anyagot (60 mól etilén-oxidot egy mól hidrogénezett törökvörös olajra vonatkoztatva tartalmazó, 14,1 HLB-értékű polietoxilált hidrogénezett törökvörös olaj) adunk, hogy a desztillált víz hordozóanyagban szolubilizálódása következzen be, majd ezután az így kapott elegyhez mannitot adunk és az utóbbit oldjuk, végül az összetérfogatot desztillált vízzel 50 ml-re beállítjuk.

A rétegek közül a következő az 5. táblázatban megadott összetételű 2. oldat. Közelebbről tiamin-hidroklorid, nátrium-riboflavin-foszfát, piridoxin-hidroklorid, cianokobalamin, nikotinamid, pantenol és biotin előre meghatározott mennyiségeket desztillált vízben feloldjuk, majd a kapott oldat pH-értékét 5,5 és 6,5 közé beállítjuk nátrium-hidrogén-karbonáttal, végül 50 ml-re beállítjuk az összetérfogatot desztillált víz segítségével.

A rétegek közül a harmadik a 6. táblázatban megadott összetételű 3. oldat. Közelebbről aszkorbinsav előre meghatározott mennyiségét desztillált vízben feloldjuk, majd a végtérfogatot 20 ml-re beállítjuk.

1

HU 204 993 B

2

4. táblázat

retinol-palmitát	50 000 nemzetközi egység
koalekalciferol	4 000 nemzetközi egység
tokiferol-ecetát	50 mg
menatetreonon	40 mg
HCO-60 felületaktív anyag	2 000 mg
mannit	2 000 mg
deszillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A fenti táblázatban felsorolt komponensek közül az első négy lipofil, így a felületaktív anyagot ezeknek vízben való szolubilizálásához használjuk.

5. táblázat

damin-hidroklorid	50 mg
nátrium-riboflavin-foszfát	50 mg
piridoxin-hidroklorid	75 mg
foleav	4 mg
nikotinamid	600 mg
pantenol	50 mg
biotin	2 mg
deszillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A fenti táblázatban felsorolt komponensek valamennyien vízoldhatók.

6. táblázat

aszorbinsav	2000 mg
deszillált víz	20 ml

Az aszorbinsav-oldat optimális pH-értéke eltérő az 5. táblázatban felsorolt komponensek oldatának optimális pH-értékétől.

25 ml térfogatú fiolába bemérünk az 1. oldatból 5 ml-t, majd -40 °C-on 60 percen át fagyasztókamrában fagyasztást végzünk. Ezután az 1. oldat megfagyott rétegére a 2. oldatból 5 ml-t töltünk, majd a fagyasztókamrában -40 °C-on ismét fagyasztást végzünk. Végül a 3. oldatból 2 ml-t töltünk a 2. oldat megfagyott rétegére és ezután -40 °C-on a fagyasztókamrában fagyasztást végzünk, háromrétegű terméket kapva.

A fiolát ezután fagyasztva-szártó berendezésben helyezzük el, majd a primer szárítást 0 °C-on 30 órán át, és a szekunder szárítást 30 °C-on 10 órán át végezzük. Az így kapott fagyasztva-szártott termék megjelenése jó.

Egyidejűleg kontrollként a fiolába bemérünk összesen 12 ml oldatot (az 1. oldatból 5 ml, a 2. oldatból 5 ml és a 3. oldatból 2 ml elegyítése útján állítjuk elő), majd keverés után -40 °C-on fagyasztókamrában fagyasztást végzünk. Ezután a primer szárítást -30 °C-on

(-30 °C-nál magasabb hőmérsékleten lehetetlen volt szárítást végezni, minthogy a termék állapota szirup-szerűvé vált) 60 órán át, majd a szekunder szárítást 30 °C-on 10 órán át végezzük. A kapott eredményeket a 7. táblázatban adjuk meg.

7. táblázat

	Háromrétegű fagyasztva-szártott termék	Keverés utáni fagyasztva-szártott termék (kontroll)
A felhasználói folyadék pH-értéke	felső réteg 3,4 középső réteg 6,0 alsó réteg 6,0	5,8
Szártott termékben készült oldat pH-értéke	5,8	5,8
Fagyasztva-szártáshoz szükséges idő	45 óra	75 óra
Szártott termék külleme	jó	gyenge
Hatóanyag százalékos visszamaradt mennyisége	menatetreonon 85% biotin 99% aszorbinsav 98%	82% 79% 80%
40 °C-on 6 hónap után való hőkezelés utáni küllem	jó	igen gyenge

Miként a 7. táblázatból látható, a találmány szerinti eljárással előállított, háromrétegű fagyasztva-szártott termék esetében a fagyasztva-szártáshoz szükséges idő, a szártott termék külleme és az időbeli stabilitás (küllem és a hatóanyag stabilitása) egyaránt lényegesen jobb, mint a keverés után fagyasztva-szártott termék (kontroll) megfelelő értékei.

5. példa

Tiszta vizet tartalmazó rétegű termék előállítása

Az 1. oldat egyszerűen deszillált víz. A 2. oldat összetételét a 8. táblázatban adjuk meg:

8. táblázat

retinol-palmitát	50 000 nemzetközi egység
koalekalciferol	4 000 nemzetközi egység
menatetreonon	40 mg
HCO-60 felületaktív anyag	2 000 mg
dextrán 40	500 mg
deszillált víz	50 ml-hez szükséges mennyiség

A 2. oldatot úgy állítjuk elő, hogy a retinol-palmitát, koalekalciferol és menatetreonon említett mennyiségei-

1

HU 204 993 B

2

hez hozzáadjuk az említett nemionos felületaktív anyagot a desztillált vízben való szolubilizálás biztosítása céljából, majd a kapott oldatban feloldjuk a dextránt és végül az összértéogatot 50 ml-re beállítjuk desztillált víz adagolása útján.

20 ml térfogatú fiolába bemérünk 1. oldatként 2 ml desztillált vizet, majd fagyaszítókamrában -40°C -on megfagyaszítjuk az alsó réteg kialakítása céljából. Az 1. oldat megfagyott rétegére ezután a 2. oldatból 5 ml-t töltünk, majd fagyaszítókamrában -40°C -on fagyaszítást végzünk. A fiolát ezután fagyaszítva-száritó berendezésben helyezük el, majd a primer szárítást 0°C -on és a szekunder szárítást 30°C -on végezzük.

Egyidejűleg kontrollként a 8. táblázatban megadott összetételű oldatból 5 ml-t bemérünk egy 20 ml térfogatú fiolába, majd az utóbbit fagyaszítva-száritó berendezésben helyezük el és -40°C -on megfagyaszítjuk, ezt követően pedig az előző bekezdésben ismertetett módon fagyaszítva-száritást végzünk. A megfelelő lépések mindegyikéhez szükséges időket mérjük.

A kapott eredményeket a 9. táblázatban adjuk meg.

9. táblázat

	Fagyaszítva szárítási idő	
	Primer fagyaszítva-száritási idő (0°C)	Szekunder fagyaszítva-száritási idő (30°C)
kétrétegű fagyaszítva-száritott termék	24 óra	10 óra
keverés utáni fagyaszítva-száritott termék (kontroll)	48 óra	10 óra

6. példa

Egyetlen tárolóedényes készítmény előállítására két tárolóedényes készítmény helyett

10 ml térfogatú fiolába bemérünk carboquono-t (rák elleni hatóanyag) $400\text{ }\mu\text{g/ml}$ koncentrációban tartalmazó vizes oldatból 2,5 ml-t, majd -40°C -on fagyaszítókamrában 60 percen át fagyaszítást végzünk alsó réteg kialakítása céljából. Külön 1 ml 0,1 mólis vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot (pH-értéke 2,7) lehűtünk, majd ráöntjük az említett megfagyott rétegre, és ezután -40°C -on fagyaszítva-száritó berendezésben 60 percen át fagyaszítást végzünk. Ezt követően a kétrétegű terméket 0°C -on 24 órán át primer szárításnak, majd 30°C -on 10 órán át szekunder szárításnak vetjük alá. Az így kapott fagyaszítva-száritott termék külleme jó.

Egyidejűleg kontrollként 10 ml térfogatú fiolába bemérünk összesen 3,5 ml elegyet (az elegyet az előbb említett hatóanyagtartalmú oldatból 2,5 ml és 1 ml nátrium-monohidrogén-foszfát-oldat elegyítése útján kapjuk), majd az előzőekben ismertetett körülmények között fagyaszítva-száritást végzünk.

Mindkét kapott készítmény esetén mérjük a carboquono mennyiségét. A kapott eredményeket a 10. táblázatban adjuk meg.

10. táblázat

	Carboquono-tartalom* (%)	Oldódás utáni pH
Kétrétegű fagyaszítva-száritott termék	100	7,2
Keverés utáni fagyaszítva-száritott termék (kontroll)	85	7,2

* százalékos visszamaradt érték. Fiolánként 2 mg mennyiségre vonatkoztatva

7. példa

10 ml-es kémcsőbe bemérünk 2 ml olyan vizes oldatot, amely 5 t% etanolt és 1 t% adenin-hidrokloridot tartalmaz, majd -40°C -on fagyaszítókamrában 1 órán át fagyaszítást végzünk, egy alsó réteget kapva. Külön műveletként 5 ml 0,18 mólis vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot (pH 7,2) lehűtünk 5°C -ra, majd az említett megfagyasztott rétegre ráöntjük és azonnal -40°C -on fagyaszítva-száritó berendezésben 60 percen át fagyaszításnak vetjük alá. A két réteg együttesét ezután elsődleges szárításnak vetjük alá 10°C -on 24 órán át, majd másodlagos szárításnak 30°C -on 10 órán át. A kapott fagyaszítva-száritott készítmény adenin-tartalmú kristályos réteget tartalmaz.

Egyidejűleg kontrollként 10 ml-es kémcsőbe bemérünk 2 ml 1 t%-os vizes adenin-hidroklorid-oldatot, majd fagyaszítókamrában -40°C -on azonnal megfagyaszítjuk, egy alsó réteget kapva. Külön műveletként 5 ml 0,18 mólis vizes nátrium-monohidrogén-foszfát-oldatot 5°C -ra lehűtünk, majd ráöntjük az említett fagyasztott rétegre és -40°C -on fagyaszítva-száritásnak vetjük alá fagyaszítva-száritó berendezésben 1 órán át, két rétegből álló készítményt kapva. Ezt azután elsődleges szárításnak vetjük alá 24 órán át 10°C -on, majd másodlagos szárításnak 10 órán át 30°C -on. Az így kapott készítmény nem kristályos réteg formájában tartalmaz adenint.

A kapott eredményeket a 11. táblázatban adjuk meg.

11. táblázat

	Adenin-készítmény	Száritási idő	Stabilitás az idő múlásával *)
5% etanol felhasználásával kapott kétres rétegű készítmény	kristályos	24 óra	99%
csak tiszta víz felhasználásával kapott kétres rétegű készítmény	amorf	27 óra	97%

*) 40°C -on 12 hónapra át való tárolás után a hatóanyag %-os mennyisége

1

HU 204 993 B

2

A fentiekből nyilvánvaló, hogy a kristályosítás meg-
rövidítheti a fagyaszttva-száritás időtartamát és növel-
heti a stabilitást.

Miként a 10. táblázatból látható, a találmány szerinti
eljárással előállított, kétrétegű fagyaszttva-száritott ter-
mék jóval előnyösebb, mint a keverés utáni fagyaszttva-
száritott termék, azaz a kontrolltermék.

A szakirodalomból ismert, hogy a carboquone vizes
oldatai leginkább 7,0 és 7,4 közötti pH-értékeken stabi-
lak. Ha azonban a carboquone-t fagyaszttva-száritjuk 7,2
pH-értékű foszfát-puffertben, akkor a carboquone lebom-
lik a pH-értéken változása (7,2-ről 4,2-re) következtében,
amely a fagyasztás során jelentkezik (Williams, D. L.:
Biochem. J., 167, 563-600 [1977]). Megállapítható tehát,
hogy ugyanazon tartályban a fagyasztás lehetetlen. Így
tehát a szakirodalom szerint a carboquone-t önmagában
forgalmazzuk mint fagyaszttva-száritott terméket, és eh-
hez külön adagolnak 7,2 pH-értékű foszfát-puffert.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy a találmány
szerinti eljárás a következő előnyökkel rendelkezik:

1. Nehezen fagyaszttva-száritható hatóanyagokból vi-
szonylag rövid idő alatt fagyaszttva-száritott termé-
kek állíthatók elő.
2. Nehezen fagyaszttva-száritható hatóanyagokból jó
külső megjelenésű fagyaszttva-száritott termékek
állíthatók elő.
3. Az időbeli stabilitás megnő, összehasonlítva kettő
vagy több fagyaszttva-száritható hatóanyag össze-
keverése után fagyaszttva-száritott készítmények-
hez képest.
4. Két vagy több komponensek között jelentkező köl-
csönhatás következtében instabilis hatóanyagok is
stabil kombinált készítményekké alakíthatók.
5. Az olyan ismert készítmények, amelyeknél a fa-
gyaszttva-száritott hatóanyagon kívül külön tartály-
ban elhelyezve az oldásukra szolgáló oldat, a talá-
lmány szerinti eljárással egyetlen tartályban forgal-
mazhatók.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás legfeljebb három rétegből álló fagyaszttva-
száritott készítmény előállítására, *azzal jellemezve*,
hogy az első folyadékot megfagyasztjuk, a megfagyott
első folyadékhoz egy második folyadékot adunk és
azon megfagyasztjuk, a megfagyasztott első és a máso-
dik folyadékhoz adott esetben egy harmadik folyadé-
kot adunk, végül a megfagyott első és második és adott
esetben harmadik folyadékokat együttesen fagyaszttva-
száritásnak vetjük alá, mimellett az első és a második
és adott esetben harmadik folyadékok közül legalább
az egyik gyógyhatású anyagot vagy anyagkombinációt
tartalmaz oldva vagy szuszpendálva.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az említett folyadékok mindegyikéként vizes kö-
zeget használunk.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az említett első és második folyadékok közül az
egyikként vizet és másikként a gyógyhatású anyag
vagy készítmény vizes oldatát használjuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy mind első, mind második folyadékként fizioló-
giailag hatásos anyag vizes oldatát használjuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy a megfagyott első és második folyadékokhoz
adunk egy harmadik folyadékot, ezt a harmadik folya-
dékot is megfagyasztjuk, végül a megfagyott első, má-
sodik és harmadik folyadékot együttesen fagyaszttva-
száritásnak vetjük alá,

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az említett folyadékok mindegyikéként vizes kö-
zeget használunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az első, második és harmadik folyadékok közül
egyikként vizet, míg a másik kettőként gyógyhatású
anyag vagy készítmény vizes oldatát használjuk.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy mind első, második és harmadik folyadékként
fiziológiailag aktív anyag vizes oldatát használjuk.

9. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás,
azzal jellemezve, hogy az első folyadékot -10°C és
 -50°C közötti hőmérsékleten fagyasztjuk meg.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az első folyadékot -30°C és -50°C közötti hő-
mérsékleten fagyasztjuk meg.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az első folyadékot -40°C -on fagyasztjuk meg.

12. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljá-
rás, *azzal jellemezve*, hogy az összes megfagyasztott
réteg összvastagságát legfeljebb 40 mm-re állítjuk be.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az összes réteg vastagságát legalább 1 mm-re
állítjuk be.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy az összes réteg vastagságát legalább 2 mm-re
állítjuk be.

15. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljá-
rás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként egy
gyógyszerhatóanyagot használunk.

16. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti eljá-
rás, *azzal jellemezve*, hogy gyógyhatású anyagként egy
vitamint használunk.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy egy első vizes folyadékot -10°C és -50°C kö-
zötti hőmérsékleten megfagyasztunk, a megfagyott
első folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy máso-
dik vizes folyadékot adunk, és az utóbbit megfagyasz-
tjuk, majd a megfagyott első és második folyadékokat
fagyaszttva-száritásnak vetjük alá, mimellett az első és
a második folyadékok közül legalább az egyik gyógy-
hatású anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy
szuszpendálva.

18. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-
ve*, hogy egy első vizes folyadékot -10°C és -50°C
közötti hőmérsékleten megfagyasztunk, a megfagyott
első folyadékhoz annak megolvasztása nélkül egy
második vizes folyadékot adunk és az utóbbit -10°C
és -50°C között megfagyasztjuk, a megfagyott első
és második folyadékhoz azok megolvasztása nélkül
egy harmadik vizes folyadékot adunk és az utóbbit is

I

HU 204993 B

2

megfagyasztjuk, majd a megfagyott első, második és
harmadik folyadékokat együtt fagyasztva-száritásnak
vetjük alá, minellett az első, második és harmadik

folyadékok közül legalább az egyik gyógyhatású
anyagot vagy készítményt tartalmaz oldva vagy
szuszpendálva.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.